临床研究

前列腺癌骨转移的预测因素

陈业辉[1],聂 品[1],江 文[1],赵仕佳[1],仉 智[1],林华欣[1],李淼沅[1],刘燕青[1],李鹏魔[1],朱旭生[2]
广州医科大学附属市一医院[1]泌尿外科,[2]核医学科,广东 广州 510180

摘要:目的 分析前列腺癌骨转移病人多种临床因素与骨转移的相关性,探索前列腺癌病人骨转移的预测因素。**方法** 采用组间对照研究、单因素相关性分析及多因素Logistic回归分析等统计学方法,对45例前列腺癌骨转移病例和同期35例前列腺癌无骨转移病例的年龄、ALP、PSA 、ESR、Gleason评分、病理免疫组化中的雄激素受体(AR)表达及ki-67表达进行分析,探索上述指标与前列腺癌骨转移的关系及对骨转移诊断的预测价值。**结果** 在各指标组间对照比较中,骨转移组的各项指标均明显高于非骨转移组,差异有统计学意义(P<0.05)。在单因素相关分析中,年龄、ALP、PSA 、ESR、Gleason 评分、AR表达及Ki-67表达等与骨转移均有相关性(P<0.05)。在多因素Logistic回归分析中,年龄、ALP、ESR、Ki-67表达等指标不是骨转移的独立相关性因素(P>0.05)。PSA、Gleason 评分及AR表达是骨转移的独立性因素,P值分别是0.008、0.013、0.005,OR (95% CI)分别是1.005(1.001,1.009)、5.356(1.431,20.039)、18.594(2.460,140.524)。PSA、Gleason 评分及AR表达的cutoff值分别是67.1 ng/mL、7.5、2.5,灵敏度分别是55.6%、75.6%、84.0%,特异度分别是97.1%、82.9%、91.4%。**结论** 血PSA、前列腺癌组织Gleason评分及雄激素受体阳性表达程度是前列腺癌骨转移的预测因素,年龄、ALP、PSA、ESR、ki-67表达等指标并不能准确预测骨转移的发生。
关键词: 前列腺癌;骨转移;预测因素

Predictive factors for bone metastases of prostate cancer

CHEN Yehui[1], NIE Pin[1], JIANG Wen[1], ZHAO Shijia[1], ZHANG Zhi[1], LIN Huaxin[1], LI Miaoyuan[1], LIU Yanqing[1], LI Penghui[1], ZHU Xusheng[2]
[1]Department of Urology, [2]Department of Nuclear Medicine, Guangzhou First People's Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between a diverse of clinical factors and bone metastases of prostate cancer. **Methods** The clinical data of 80 patients with prostate cancer were collected and analyzed. The correlations of age, alkaline phosphotase (ALP), prostate specific antigen (PSA), erythrocyte sedimentation rate (ESR), Gleason score, and expressions of androgen receptor (AR) and Ki-67 with bone metastases were analyzed by one-way ANOVA and Logistic regression analysis. The cutoff value, sensitivity and specificity of the independent correlation factors were calculated. **Results** Forty-five of the 80 patients (56%) were found to have bone metastasis, who had significantly older age and higher levels of ALP, PSA, ESR, Gleason score, and expressions of AR and Ki-67 than those without bone metastasis (P<0.05). Logistic regression analysis identified PSA, Gleason score and AR expression as independent factors correlated with bone metastasis with OR (95% CI) of 1.005 (1.001, 1.009) (P=0.008), 5.356 (1.431, 20.039) (P=0.013), and 18.594 (2.460, 140.524) (P=0.005), respectively. The cutoff values of PSA, Gleason Score and AR were 67.1 ng/ml, 7.5, and 2.5, respectively; their sensitivities were 55.6%, 75.6%, and 84.0% for predicting bone metastasis with specificities of 97.1%, 82.9%, and 91.4%, respectively. **Conclusion** Of the factors analyzed, PSA, Gleason score and AR expression, but not age, ALP, PSA, ESR, or Ki-67 expression, are the predictive factors of bone metastasis of prostate cancer.
Key words: prostate cancer; bone metastasis; predictive factors

前列腺癌在欧美等发达国家老年男性中是常见的恶性肿瘤中排第2位,目前在美国前列腺癌的发病率排名已超过肺癌的发病率,成为第1位危害男性健康的肿瘤[1-2]。在我国,前列腺癌的发病率正以迅猛之势逐年递增[3]。前列腺癌容易发展成远处转移,尤其是骨转移最为常见,国外的临床研究发现在转移性前列腺癌病人中,骨转移率高达90%[2]。遗憾的是,目前还没有系统研究证实能准确预测前列腺癌病人骨转移的预测因素[2, 4]。国内外文献对前列腺癌患者的年龄、ALP、ESR、Gleason评分、病理免疫组化中的雄激素受体(AR)表达及ki-67表达等这些指标对骨转移的预测价值的观点并不一致[2, 4-8]。故此,我们通过回顾80例前列腺癌患者的病史资料,观察年龄、ALP、PSA、ESR、Gleason评分、病理免疫组化中的雄激素受体(AR)表达及ki-67表达与

收稿日期:2015-12-01
基金项目:国家自然科学基金(81273205);广东省自然科学基金(2015A030313731)
Supported by National Natural Science Foundation of China (81273205).
作者简介/通信作者:陈业辉,主任医师,教授,博士,硕士研究生导师,E-mail: chenyehui@gzhmu.edu.cn

前列腺癌骨转移之间的关系，以探讨这些指标对中国前列腺癌病人骨转移的预测价值。

1 材料和方法

1.1 材料

回顾分析2012年1月~2014年12月在我院初诊80例前列腺癌病人，年龄54~93岁，基本情况详见表1、2。纳入研究标准：(1)经直肠超声引导下前列腺穿刺活检或手术所取得的前列腺组织病理证实是前列腺腺癌；(2)全身核素骨显像检查(ECT)提示有骨转移；(3)均是初诊病例，均未接受化疗、放疗或激素治疗；(4)排除其他恶性肿瘤所导致的骨转移。

表1 本组病例基本情况

Tab.1 Patient characteristics

Factor	Mean	SD	Median
Age (year)	74.15	6.82	74
ALP (U/L)	145.5	255.94	80
PSA (ng/mL)	164.37	357.50	35.65
ESR (mm/h)	39.35	25.67	27
Gleason score	7.21	1.79	7
AR	2.15	0.93	3
Ki-67	25.88	25.50	20

表2 本组病例GLEASON评分情况

Tab.2 Gleason score of the patients with or without bone metastasis

Gleason score	*n*	BM	NBM
≤6	25	4	21
7	15	7	8
≥8	40	34	6

BM: Bone metastasis; NBM: No bone metastasis.

根据ECT是否有骨转移将80例前列腺癌病例分为骨转移组45例、无骨转移组35例。观察指标：年龄、ALP、PSA、ESR、Gleason评分、病理免疫组化中的AR阳性程度及Ki-67百分率。

1.2 雄激素受体(AR)表达及Ki-67表达的半定量法评分标准

雄激素受体(AR)抗体购自中国北京中杉公司，兔单克隆抗体，克隆号EP120，批号14620206。Ki-67抗体购自罗氏公司，兔单克隆抗体，克隆号30-9，批号E10075。采用免疫组化二步法检测。

所有80例前列腺癌患者取前列腺癌细胞主要评分类型的病理切片，根据本院病理科医生的评定习惯：雄激素受体(AR)半定量法评分标准根据着色面积分为0%~5%(阴性表达、-、以0表示)，5%~25%(弱阳性表达、+、以1表示)，25%~50%(中度阳性表达、++、以2表示)和50%以上(强阳性表达、+++、以3表示)。Ki-67的评分以具体的百分数表示。对照标准：(1)阴性对照标准：以非免疫抗体作为阴性对照；(2)阳性对照标准：前列腺细胞内可见棕黄色颗粒。

1.3 统计学处理

应用SPSS 17.0软件，所有数据均用均数±标准差表示，组间均数比较采用*t*检验，并采用单因素相关分析及多因素Logistic回归分析，$P<0.05$差异有统计学意义。

2 结果

2.1 年龄、ALP、PSA、ESR、Gleason评分、AR表达、Ki-67表达的组间比较

年龄、ALP、PSA、ESR、Gleason评分、AR表达、Ki-67表达与前列腺癌骨转移的相关性有统计学意义，见表3。

表3 年龄、ALP、PSA、ESR、Gleason评分、AR表达、Ki-67表达的组间比较

Tab.3 Comparison of age, ALP, PSA , ESR, Gleason score, AR, and Ki-67 between patients with and without bone metastasis

Factor	BM (*n*=45)	NBM (*n*=35)	*P*
Age (year)	76.29±0.97	71.40±1.07	0.001
ALP (U/L)	199.6±49.56	75.89±2.96	0.031
PSA (ng/mL)	241.5±62.84	65.17±37.43	0.028
ESR (mm/h)	45.84±3.29	31.00±4.70	0.009
Gleason score	8.18±0.20	5.94±0.26	0.000
AR	2.76±0.10	1.37±0.11	0.000
Ki-67	34.18±3.78	11.40±2.47	0.000

BM: Bone metastasis; NBM: No bone metastasis.

2.2 单因素相关分析与多因素Logistic回归分析(表4)

单因素相关分析结果提示年龄、ALP、PSA、ESR、Gleason评分、AR表达、KI-67表达与前列腺癌骨转移均存在相关性($P<0.05$)，多因素Logistic回归分析结果提示只有PSA、Gleason评分、AR表达程度与骨转移独立相关($P<0.05$)。

2.3 PSA、Gleason评分、AR表达程度与骨转移的ROC曲线、cutoff值及灵敏度、特异度(图1、表5)

其中PSA、Gleason评分、AR表达程度的ROC曲线下面积(AUC)分别是0.716、0.792、0.894，这3个指标的曲线下面积中PSA最小，AR表达程度最大。

3 讨论

欧美等发达国家有较完善的医疗体系，能及时发现

表4 单因素相关分析与多因素Logistic回归分析

Tab.4 Correlation analysis and Logistic regression analysis of the factors

Factor	Univariate analysis	Multivariate analysis	
	P	*P*	OR（95% CI）
Age（year）	0.000	0.322	1.134 (0.884, 1.454)
ALP (μg/L)	0.004	0.307	1.016 (0.963, 1.072）
PSA (ng/mL)	0.000	0.008	1.005 (1.001, 1.009)
ESR (mm/h)	0.000	0.314	1.018 (0.983, 1.055)
Gleason score	0.000	0.013	5.356 (1.431, 20.039)
AR	0.000	0.005	18.594 (2.460, 140.524)
KI-67	0.000	0.381	0.978 (0.930, 1.028)

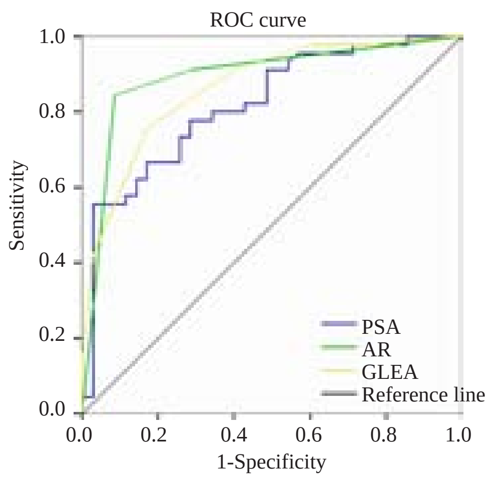


图1 PSA、Gleason评分、AR表达程度与骨转移的ROC曲线

Fig.1 ROC curve of PSA, Gleason score, and AR.

表5 PSA、Gleason评分、AR表达程度的cutoff值及灵敏度、特异度

Tab.5 Cutoff value, sensitivity and specificity of PSA, Gleason Score, AR for predicting bone metastasis

Factors	Cutoff value	Sensitivity（%）	Specificity（%）
PSA（ng/mL）	67.1	55.6	97.1
Gleason score	7.5	75.6	82.9
AR	2.5	84.0	91.4

前列腺癌早期病人。在中国，由于医疗保险制度正在不断完善及病人本身医疗健康体检意识较薄弱，很多中国前列腺癌病人来就诊是已经是晚期，出现骨转移等情况，本组前列腺癌病人中发生骨转移的例数多于未发生骨转移的病例数。当前列腺癌转移到骨时可引起骨相关并发症，如转移部位的骨痛，骨质明显变脆，发生骨质疏松，严重导致病理性骨折以及椎体塌陷或者肿瘤直接侵犯引起脊髓压迫症状，对前列腺癌患者的生活质量产生重要影响[2-4]，所以对于早期的初诊前列腺癌患者如何评估是否出现骨转移，从而采取相应治疗措施以提高前列腺癌患者的总生存率及改善和推迟骨相关事件的发生是至关重要的。

在前列腺癌病人尚未行ECT或MR检查明确骨转移之前，或者在该类病人ECT或MR检查未发现骨转移之后，有没有一些临床上常用指标可以预测骨转移的发生，以方便及时发现骨转移的发生并及时治疗，提高该类病人的生活质量、减少骨折等并发症的发生等方面，具有较大的临床研究价值。血清中PSA的检测为前列腺癌的早期发现与诊断提供了极为良好的方法。目前，PSA仍然是前列腺癌监测的一线检查，一直是临床医生诊断前列腺癌患者的主要参考指标之一，有研究提示当PSA>100 ng/mL时，发生骨转移概率预计高达41.4%~79.9%，PSA<20 ng/mL时骨转移几率小[9-12]。

本研究前列腺癌骨转移组PSA值平均为241.5±62.84 μg/mL，同无转移组比较差异有统计学意义。我们数据的相关性分析及回归性分析均表明PSA是前列腺癌骨转移的独立相关性因素，对骨转移的发生有预测作用。此外，我们的数据提示PSA的cutoff值是67.1 ng/mL，即PSA大于67.1 ng/mL的前列腺癌病人发生骨转移的几率较高，灵敏度是55.6%，特异度是97.1%。

Gleason评分系统是目前最常用的前列腺癌分级方法，Gleason评分在临床上已成为评估肿瘤分期、远处转移及肿瘤侵犯的范围等的有效指标，可应用于预测治疗效果，并已成为诊断及制定治疗方案与治疗效果和预后的主要参考指标之一[13-18]。有研究表明较晚期前列腺癌患者如Gleason评分大于7分，影像学检查即有局部浸润或骨扫描阳性，表示即发生骨转移[18]。本研究数据的相关性分析和回归性分析均表明Gleason评分是预测前列腺癌骨转移的独立性因素，cutoff值是7.5分，灵敏度是75.6%，特异度是82.9%。即提示大多数Gleason评分大于7.5分的前列腺癌病人发生骨转移。

病理免疫组化中前列腺癌患者雄激素受体(AR)表达有着重要意义，通过评判雄激素受体的表达程度可以预估AR在前列腺癌组织中的分布状态，对前列腺癌的分型；病情的分级；治疗的方法及预后都有指导性作用[7, 19-23]。本组研究中前列腺癌骨转移组雄激素受体表达为2.76±0.10，即(++)，比无骨转移组高，表明雄激素受体在前列腺癌组织中表达广泛。我们的相关性分析和回归性分析也表明前列腺癌组织AR表达程度是预测骨转移的独立性因素，其cutoff值是2.5。即雄激素受体表达程度越强的前列腺癌病人越容易发生骨转移。

前列腺癌的发生率随着年龄的增长而增加[9,24]，但是否年龄越大的前列腺癌病人越容易发生骨转移呢？本组前列腺癌骨转移病人45例，最小年龄57岁，最大年龄93岁，平均76.28岁；无骨转移病人35例，最小年龄

58岁,最大年龄82岁,平均71.4岁。我们的研究数据显示前列腺癌骨转移组病人的年龄明显高于无发生骨转移组病人的年龄,差异有统计学意义。但在我们多因素回归分析中,年龄并不是骨转移的独立相关因素,不能说明年龄越大,前列腺癌骨转移的发生率就越高。

ALP是一种广泛分布于人体骨骼、肝脏、肠、肾和胎盘等组织经肝脏向胆外排出的一种单脂磷酸水解酶,有多种同工酶,有研究认为在除外肝脏病变及骨良性病变后仍可作为一个诊断前列腺癌骨转移有意义的指标[25-30]。Lorente等[27]研究发现血清ALP水平与骨显像的结果有非常好的相关性。有研究认为ALP对于治疗前的前列腺癌在诊断骨转移的效能高于PSA,其升高的程度与骨转移的严重程度有相关性[28]。有学者发现认为前列腺癌患者有骨痛并血清ALP>90 U/L时提示骨转移可能[29]。也有研究认为ALP是应用于监测前列腺癌较早的生化指标之一,在骨转移中能可靠反映成骨活性,前列腺癌骨转移的诊断可利用ALP的活性升高来判别,但ALP在肝脏和骨骼病变时均可升高,其特异性相对较差[30]。

与上述文献不同的是,我们的数据并不支持ALP与前列腺癌骨转移在诊断骨转移的效能高于PSA。虽然在本研究单因素相关性分析中,ALP与骨转移有很好的相关性,但ALP并不是骨转移的独立性相关因素,可能这是因为有很多种与年龄相关的骨代谢疾病都可以导致ALP的增高,ALP对前列腺癌骨转移没有预测价值。

目前国内外对血沉是否影响前列腺癌骨转移情况的研究相对较少,我们的数据提示前列腺癌骨转移组ESR平均值明显高于无骨转移组ESR平均值,差异有统计学意义,但在我们多因素回归分析中,血沉并不是骨转移的独立相关因素。

Ki-67作为标记细胞增殖状态的抗原,阳性说明癌细胞增殖活跃。Ki-67在低分化腺癌组织中的表达较在中高分化腺癌组织的表达明显升高,表明Ki-67染色阳性程度与组织学分级的相关性。Ki-67阳性肿瘤细胞的分数(Ki-67标记指数)往往与肿瘤的临床病程相关,对前列腺癌的诊断治疗及预后评价有重要的参考价值[8, 31],我们在前列腺癌病人中选取Ki-67指标来观察其是否与骨转移相关。

本研究数据中Ki-67表达百分率平均值为34.18±3.78%,较无骨转移组高,提示前列腺癌骨转移病例较无骨转移病例的预后差。我们的数据也表明尽管Ki-67与骨转移有很好的相关性,但其并不是骨转移的独立影响因素,并不是预测骨转移的理想指标。

综上所述,我们的研究表明年龄、ALP、PSA、ESR、Gleason评分、病理免疫组化中的雄激素受体(AR)表达及ki-67表达与前列腺癌骨转移的具有一定的相关性。但是我们的数据也显示:在多因素Logistic回归分析结果提示只有PSA、Gleason评分、AR表达程度与骨转移独立相关,年龄、ALP、PSA、ESR、ki-67表达等指标并不能准确预测骨转移的发生。在PSA>67.1 ng/mL、Gleason评分>7.5、AR>2.5时,基本可以预测前列腺癌骨转移,值得引起临床医生注意,及时发现骨转移并及时治疗。

参考文献:

[1] Amato R, Stepankiw M, Gonzales P. A phase II trial of androgen deprivation therapy(ADT)plus chemotherapy as initial treatment for local failures or advanced prostate cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(6): 1629-34.

[2] Briganti A, Suardi N, Gallina A, et al. Predicting the risk of bone metastasis in prostate cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(1): 3-11.

[3] He J, Zeng ZC, Yang P, et al. Clinical features and prognostic factors for patients with bone metastases from prostate cancer[J]. Asian J Androl, 2012, 14(3, SI): 505-8.

[4] Kyo CK, Sang UP, Ki HK, et al. Predictors of survival in prostate cancer patients with bone metastasis and extremely high prostate-specific antigen levels[J]. Prostate International, 2015, 3(1): 10-5.

[5] 刘 欣, 王 节, 张舜欣, 等. 北京地区临床无前列腺癌人群年龄相关性前列腺特异性抗原的参考范围[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(11): 1704-8.

[6] Weiss RJ, Forsberg JA, Wedin R. Surgery of skeletal metastases in 306 patients with prostate cancer[J]. Acta Orthop, 2012, 83(1): 74-9.

[7] Wen SM, Niu YJ, Soo OL, et al. Androgen receptor positive vs negative roles in prostate cancer cell deaths including apoptosis, anoikis, entosis, necrosis and autophagic cell death[J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(1): 31-40.

[8] Reis ST, Timoszczuk LS, Pontes-Junior JA, et al. The role of micro RNAs let7c, 100 and 218 expression and their target RAS, C-MYC, BUB1, RB, SMARCA5, LAMB3 and Ki-67 in prostate cancer[J]. Clinics, 2013, 68(5): 652-7.

[9] Walter LC, Fung KZ, Kirby KA, et al. 5-Year downstream outcomes following prostate-specific antigen(PSA)screening in older men[J]. JAMA Intern Med, 2013, 173(10): 866-73.

[10] Wallace TJ, Torre T, Grob M, et al. Current approaches, challenges and future directions for monitoring treatment response in prostate cancer[J]. J Cancer, 2014, 5(1): 3-24.

[11] 罗 欣, 李杰贤, 邹 戈, 等. 以骨转移瘤为首发表现的前列腺癌临床诊断经验总结——附18例报告[J]. 新医学, 2010, 41(5): 298-9.

[12] Tanaka N, Fujimoto K, Shinkai TA, et al. Bone scan can be spared in asymptomatic prostate cancer patients with PSA of ≤20 ng/mL and gleason score of ≤6 at the initial stage of diagnosis[J]. Jpn J Clin Oncol, 2011, 41(10): 1209-13.

[13] Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, et al. Prevention and early detection of prostate cancer [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): E484-92.

[14] Neil EM, Lorelei AM, Massimo L, et al. Prognostic determinants in prostate cancer[J]. Cancer J, 2011, 17(6): 429-37.

[15] Ibrahim K, Dinggang S, Yahui P, et al. Prostate volumes derived from MRI and volume-adjusted serum prostate-specific antigen:

correlation with gleason score of prostate cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 2013, 201(5): 1041-8.

[16] Albert JC, Karen AA, Mack R, et al. High-Risk prostate cancer: classification and therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2014, 11(6): 308-23.

[17] Harnden P, Shelley MD, Coles BA, et al. Should the gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2007, 8(5): 411-9.

[18] Edge SB, Compton CC. The American joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471-4.

[19] Tan MH, Li J, Xu HE, et al. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36 (1): 3-23.

[20] Villagran MA, Gutierrez-Castro FA, Pantoja DF, et al. Bone stroma-derived cells change coregulators recruitment to androgen receptor and decrease cell proliferation in androgen-sensitive and castration-resistant prostate cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 467(4): 1039-45.

[21] Saxena P, Trerotola M, Wang T, et al. PSA regulates androgen receptor expression in prostate cancer cells[J]. Prostate, 2012, 72 (7): 769-76.

[22] Tan JA, Bai S, Grossman G, et al. Mechanism of androgen receptor corepression by CKβBP2/CRIF1,amultifunctional transcription factor coregulator expressed in prostate cancer[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 382(1): 302-13.

[23] Augello MA, Den RB, Knudsen KE. AR function in promoting metastatic prostate cancer[J]. Cancer and Metastasis Rev, 2014, 33 (2/3, SI): 399-411.

[24] Camargo CM, Comber H, Sharp L, et al. Age remains the major predictor of curative treatment non-receipt for localised prostatecancer: a population-based study[J]. Br J Cancer, 2013, 109 (1): 272-9.

[25] Sonpavde G, Pond GR, Berry WR, et al. Serum alkaline phosphatase changes predict survival Independent of PSA changes in men with castration-resistant prostate cancer and bone metastasis receiving chemotherapy[J]. Urol Oncol, 2012, 30(5): 607-13.

[26] Han KS, Hong SJ. Serum alkaline phosphatase differentiates prostate-specific antigen flare from early disease progression after docetaxel chemotherapy in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(10): 1769-76.

[27] Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, et al. Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specifi cantigen in the staging of newly diagnosed prostate cancerpatients [J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26(6): 625-32.

[28] Wellington K, Goa KL. Zoledronic acid:a review of its use in the management of bone metastases and hypercalcaemia of malignancy [J]. Drugs, 2003, 63(4): 417-37.

[29] Wymenga LF, Boomsma JH, Groenier K, et al. Routine bone scans in patients with prostate cancer related to serum prostate-specific antigen and alkaline phosphatase[J]. BJU Int, 2001, 88(3): 226-30.

[30] 张 俊, 刘增礼, 崔学军, 等. 核素骨显像和血清PSA、ALP检测在前列腺癌骨转移诊断中的价值[J]. 苏州大学学报:医学版, 2007, 27(3): 407-10.

[31] Fisher G, Yang ZH, Kudahetti S, et al. Prognostic value of Ki-67 for prostate cancer death in a conservatively managed cohort[J]. Br J Cancer, 2013, 108(2): 271-7.

（编辑：孙昌朋）